

DOCKET NO.: 268018US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Hans-Ulrich PETEREIT, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP03/11545

INTERNATIONAL FILING DATE: October 18, 2003

FOR: METHODS FOR COATING SUBSTRATES FOR PHARMACEUTICAL USES WITH A MIXTURE OF TWO FILM-FORMING COATING AGENTS

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119  
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

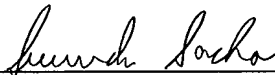
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<b><u>COUNTRY</u></b>	<b><u>APPLICATION NO</u></b>	<b><u>DAY/MONTH/YEAR</u></b>
Germany	102 60 921.7	20 December 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP03/11545. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 03 DEC 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:**

102 60 921.7

**Anmeldetag:**

20. Dezember 2002

**Anmelder/Inhaber:**

Röhm GmbH & Co KG,  
Darmstadt/DE

**Bezeichnung:**

Verfahren zum Überziehen von Substraten  
für pharmazeutische Anwendungen mit einem  
Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugs-  
mitteln

**IPC:**

A 61 K 9/32

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-  
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 30. Mai 2003

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Weihmayr

## **Verfahren zum Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Überziehen von Substraten für pharmazeutische Anwendungen mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln.

### **Stand der Technik**

Abletshauser C.B., beschreibt in „*Film coating of pellets with insoluble polymers obtained in situ crosslinking in fluidized bed*“ in *Journal of Controlled Release* 27 (1993), S. 149 – 156, ein Verfahren, bei dem ein filmbildendes Polymer, Natrium-Alginat, in wäßriger Lösung und ein Vernetzungsmittel, z. B. eine  $\text{CaCl}_2$ -Lösung oder ein (Meth)acrylat-Copolymer mit tertiären Aminogruppen-Resten (EUDRAGIT E®), gleichzeitig aus zwei getrennten Spraydüsen auf wirkstoffhaltige Pellets aufgesprüht werden. Der Filmauftrag kann z. B. in einem Wirbelschichtgerät mit zwei darin installierten Sprühdüsen erfolgen.

Das Verfahren ist gegenüber einem sequentiellen Auftrag beider Komponenten im Ergebnis annähernd gleichwertig, erbringt jedoch den Vorteil der Zeitersparnis.

WO 00/05307 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung eines Überzugs- und Bindemittels für orale oder dermale Arzneiformen bestehend aus (a) 35 - 98 Gew.-% eines Copolymers, bestehend aus radikalisch polymerisierten C1- bis C4-Estern der Acryl- oder Methacrylsäure und weiteren (Meth)acrylat-Monomeren, die funktionelle tertiäre Ammoniumgruppen aufweisen und (b)

1 - 50 Gew.-% eines Weichmachers sowie 1 - 15 Gew.-%, eines Emulgators mit einem HLB-Wert von mindestens 14 wobei die Komponenten (a), (b) und (c) mit oder ohne Zusatz von Wasser und gegebenenfalls unter Zusatz eines pharmazeutischen Wirkstoffs und weiterer üblicher Zuschlagstoffe miteinander vermischt werden und das Überzugs- und Bindemittel durch Schmelzen, Gießen, Ausstreichen oder Aufsprühen hergestellt wird, wobei das Copolymer (a) in Pulverform mit einer mittleren Teilchengröße von 1 - 40 µm eingebracht wird.

EP-A 0 848 960 beschreibt ein Haft- und Bindemittel für dermale oder transdermale Therapiesysteme bestehend aus (a1) 55 - 99,9 Gew.-% eines (Meth)acrylatcopolymer aus strukturellen und funktionellen Monomeren, wobei die funktionellen Monomeren tertiäre oder quaternäre Aminogruppen aufweisen, (a2) 0,1 - 45 Gew.-% eines säuregruppenhaltigen Acrylat- oder (Meth)acrylat Polymeren oder Copolymeren und (b) 25 - 80 Gew.-%, bezogen auf die Summe von (a1) und (a2), eines Weichmachers. Die Herstellung eines transdermalen Therapiesystems kann erfolgen, indem ein pharmazeutischer Wirkstoff durch Beschichtung oder durch Sprühen oder Bestreichen von Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Schmelzen eines Haft- und Bindemittels und anschließendes Trocknen bzw. Abkühlen eingearbeitet wird

US 6,368,629 beschreibt pH-abhängige Colonfreigabesysteme, die einen Kern, einen inneren Polymerüberzug, z. B. eine Mischung aus EUDRAGIT® E und EUDRAGIT® RS aufweisen und außen von einem Polymer mit anionischen Gruppen umhüllt sind, z. B. einem EUDRAGIT® L.

## Aufgabe und Lösung

Mittels der in EP-A 0 848 960 beschriebenen Mischung zweier (Meth)acrylat-Copolymere lassen sich transdermale Therapiesysteme mit vorteilhaften Eigenschaften bezüglich der Wirkstofffreigabe herstellen. Es wäre wünschenswert, dieses Freigabesystem auch auf Überzugsmittel für pharmazeutische Substrate, wie z. B. wirkstoffhaltige Tablettenkerne, übertragen zu können.

Dies ist im Prinzip problemlos möglich, wenn man organische Lösungen beider Bestandteile mischt und damit Sprühaufträge ausführt. Der Nachteil dieser Vorgehensweise liegt in der Verwendung organischer Lösemittel, die bekanntermaßen Probleme in der Arbeitssicherheit und im Umweltschutz mit sich bringen.

Wählt man anstelle von organischen Lösungen wäßrige Dispersionen der (Meth)acrylat-Copolymere als Ausgangsbasis, ergibt sich die Schwierigkeit, daß sich Mischungen beider (Meth)acrylat-Copolymere unverträglich verhalten und sich nur kurzzeitig sprühfähig bleiben. Dies bedeutet, daß sich gemischte Dispersionen bereits nach kurzer Zeit instabil werden, zur Verklumpung oder Koagulation neigen. Da bereits geringe Aggregatbildung zu einer Verstopfung von Sprühdüsen führen, sind solche Mischung derzeit nicht in akzeptabler Weise technisch einsetzbar.

Die erwähnte Aggregatbildung kann in wäßrigen Systemen zwar vermieden werden, indem vergleichsweise hohe Mengen, 10 Gew.-% oder mehr, an nicht-

ionischen Emulgatoren zugesetzt werden. Dies ist jedoch problematisch, da man bei pharmazeutischen Anwendungen stets bestrebt ist, den Einsatz von Emulgatoren gering zu halten. Das Vorhandensein hoher Mengen dieser Stoffe führt häufig zu Problemen bei der Langzeitstabilität der hergestellten Arzneiformen. So können in Zuge der Lagerung unerwünschte Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff auftreten. Auch können Entmischungserscheinungen in den Polymerüberzügen vorkommen. Beides ist unerwünscht und für Pharmazeutika natürlich inakzeptabel.

Es wurde daher als Aufgabe gesehen (Meth)acrylat-Copolymer-Mischungen, wie Sie in der EP-A 0 848 960 für transdermale Systeme beschrieben sind, auch für wässrige Sprühauftragssysteme verfügbar zu machen. Dabei soll der Einsatz von nicht-ionischen Emulgatoren entweder völlig vermeidbar sein oder nur in geringen Mengen stattfinden. Die erhaltenen Überzüge sollen von einwandfreier Qualität, nicht klebrig und langzeitstabil sein.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein

Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten können

wobei das erste filmbildende Überzugsmittel

ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest ist,

und das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist,

mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht ionischen Emulgators enthalten,

dadurch gekennzeichnet, daß

die filmbildenden Überzugsmittel zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Lösungen oder Dispersionen vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühhvorrichtungen, die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert vernebeln und deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen des Wassers einen Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform das Nahrungsergänzungsmittel oder deren Teile erhalten werden.

Durch das erfindungsgemäße simultane Versprühen der ansonsten miteinander unverträglichen Komponenten und deren Vermischung im Sprühstrahl ist es

möglich die Polymermischung im Sprühaufrag anzuwenden. Ein weiterer Vorteil dieser Verfahrensweise besteht unter anderem darin, daß Zusatzstoffe wie Weichmacher oder nicht-ionische Emulgatoren mengenmäßig gering gehalten oder ganz vermieden werden können.

### **Ausführung der Erfindung**

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten können,

wobei das erste filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest ist,

und das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist,

mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht-ionischen Emulgators enthalten,

dadurch gekennzeichnet, daß



die filmbildenden Überzugsmittel zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Dispersionen vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühhvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen des Wassers einen Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform das Nahrungsergänzungsmittel oder deren Teile erhalten werden.

#### Die filmbildenden Überzugsmittel

Die filmbildenden Überzugsmittel liegen in Form von Lösungen oder versprühbaren Dispersionen vor. Beide Überzugsmittel können jeweils in der einen oder anderen Form vorliegen. Die Dispersionen können z. B einen Feststoffgehalt von 10 bis 60, bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% (Meth)acrylat-Copolymer enthalten. Im Wasser fein verteilt liegen die (Meth)acrylat-Copolymere in Form von Teilchen mit Teilchengrößen im Bereich von z. B. 5 nm bis 30 µm , bevorzugt 10nm bis 500 nm vor. Die Dispersionen sind für sich jeweils stabil. Bei Wasserentzug durch Trocknung nach dem Sprühen, vereinen sich die Teilchen und ergeben durchgehende (Meth)acrylat-Copolymer-Überzüge auf dem jeweiligen Substrat.

Desweiteren können übliche pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, jedoch mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines

Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht-ionischen Emulgators enthalten.

Die filmbildenden Überzugsmittel (Dispersionen) enthalten, in Summe, bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht-ionischen Emulgators.

#### Das erste filmbildende Überzugsmittel

Das (Meth)acrylat-Copolymer setzt sich aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest zusammen.

Geeignete Monomere mit funktionellen tertiären Aminogruppen sind in US 4 705 695, Spalte 3, Zeile 64 bis Spalte 4, Zeile 13 aufgeführt.

Insbesondere zu nennen sind Dimethylaminoethylacrylat, 2-Dimethylaminopropylacrylat, Dimethylaminopropylmethacrylat, Dimethylaminobenzylacrylat, Dimethylaminobenzylmethacrylat, (3-Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat, Dimethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat, (3-Diethylamino-2,2-dimethyl)propylacrylat und Diethylamino-2,2-dimethyl)propylmethacrylat. Besonders bevorzugt ist Dimethylaminoethylmethacrylat.

Der Gehalt der Monomere mit tertiären Aminogruppen im Copolymeren kann vorteilhafterweise zwischen 20 und 70 Gew.-%, bevorzugt zwischen 40 und 60 Gew.-% liegen. Der Anteile der C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder

Methacrylsäure beträgt 70 - 30 Gew.-%. Zu nennen sind Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein geeignetes (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen kann z. B. aus 20 - 30 Gew.-% Methylmethacrylat, 20 - 30 Gew.-% Butylmethacrylat und 60 - 40 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut sein.

Ein konkret geeignetes handelsübliches (Meth)acrylatcopolymer mit tertiären Aminogruppen ist z. B. aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat, 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat aufgebaut (EUDRAGIT® E100).

Das (Meth)acrylat-Copolymere kann in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten werden. Es kann vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in geeignete Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stiftmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die mittlere Teilchengröße der Pulver kann wie folgt bestimmt werden:

- Durch Luftstrahlsiebung zur einfachen Aufteilung des Mahlproduktes in wenige Fraktionen. Diese Methode ist in diesem Meßbereich etwas ungenauer als die Alternativen.

- Eine weitere gut geeignete Meßmethode ist die Laserbeugung zur Bestimmung der Korngrößenverteilung. Handelsübliche Geräte erlauben die Messung in Luft (Fa. Malvern S3.01 Partikelsizer) oder bevorzugt in flüssigen Medien (Fa. LOT, Galai CIS 1). Voraussetzung für die Messung in Flüssigkeiten ist, das sich das Polymer darin nicht löst oder die Teilchen auf eine andere Weise während der Messung verändern. Ein geeignetes Medium ist z. B. eine stark verdünnte (ca. 0,02%ige) wäßrige Polysorbat 80 Lösung.
- Mindestens 70, bevorzugt 90 % der Teilchen bezogen auf die Masse (Masseverteilung) können bevorzugt im Größenbereich von 1 - 40 µm liegen.

Bevorzugt sind (Meth)acrylat-Copolymere mit einem mittleren Teilchendurchmesser muß im Bereich zwischen 1 und 40, bevorzugt zwischen 5 und 35, insbesondere zwischen 10 und 20 µm liegen. (Typ EUDRAGIT® EPO).

#### Das zweite filmbildende Überzugsmittel

Das zweite filmbildende Überzugsmittel ist ein Polymer mit anionischen Gruppen und kann ein Cellulosederivat, z. B. Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetatsuccinat (CAS), Celluloseacetattrimelitat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP), ein Polyvinylacetatderivat, z. B. Polyvinylacetatphthalat, (PVAP) oder ein (Meth)acrylat-Copolymer sein.

Das zweite filmbildende Überzugsmittel ist bevorzugt ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 40 bis 95 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und enthält 5 bis 60 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest

Das (Meth)acrylat-Copolymere besteht zu 40 bis 100, bevorzugt zu 45 bis 99, insbesondere zu 85 bis 95 Gew.-% aus radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und kann 0 bis 60, bevorzugt 1 bis 55, insbesondere 5 bis 15 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomere mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest enthalten.

In der Regel addieren sich die genannten Anteile zu 100 Gew.-%. Es können jedoch zusätzlich, ohne daß dies zu einer Beeinträchtigung oder Veränderung der wesentlichen Eigenschaften führt, geringe Mengen im Bereich von 0 bis 10, z. B. 1 bis 5 Gew.-% weiterer vinylich copolymerisierbarer Monomere, wie z. B. Hydroxyethylmethacrylat oder Hydroxyethylacrylat enthalten sein.

C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder Methacrylsäure sind insbesondere Methylmethacrylat, Ethylmethacrylat, Butylmethacrylat, Methylacrylat, Ethylacrylat und Butylacrylat.

Ein (Meth)acrylat-Monomer mit einer anionischen Gruppe im Alkylrest kann z. B. Acrylsäure, bevorzugt jedoch Methacrylsäure sein.

Weiterhin geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 40 bis 60, Gew.-% Methacrylsäure und 60 bis 40 Gew.-% Methylmethacrylat oder 60 bis 40 Gew.-% Ethylacrylat (Typen EUDRAGIT® L oder EUDRAGIT® L100-55).

EUDRAGIT® L100-55 ist ein Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® L 30-55 ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® L 100-55.

Ebenso geeignet sind anionische (Meth)acrylat Copolymere aus 20 bis 40 Gew.-% Methacrylsäure und 80 bis 60 Gew.-% Methylmethacrylat (Typ EUDRAGIT® S).

Besonders gut geeignet sind (Meth)acrylat Copolymere, bestehend aus 10 bis 30 Gew.-%, Methylmethacrylat, 50 bis 70 Gew.-% Methylacrylat und 5 bis 15 Gew.-% Methacrylsäure (Typ EUDRAGIT® FS).

EUDRAGIT® FS ist ein Copolymer aus 25 Gew.-%, Methylmethacrylat, 65 Gew.-% Methylacrylat und 10 Gew.-% Methacrylsäure. EUDRAGIT® FS 30 D ist eine Dispersion enthaltend 30 Gew.-% EUDRAGIT® FS.

Die Copolymere werden in an sich bekannter Weise durch radikalische Substanz-, Lösungs-, Perl- oder Emulsionspolymerisation erhalten. Sie müssen vor der Verarbeitung durch geeignete Mahl-, Trocken- oder Sprühprozesse in den erfindungsgemäßen Teilchengrößenbereich gebracht werden.

Dies kann durch einfaches Brechen extrudierter und abgekühlter Granulatstränge oder Heißabschlag erfolgen.

Insbesondere bei Mischung mit weiteren Pulvern oder Flüssigkeiten kann der Einsatz von Pulvern vorteilhaft sein. Geeignete Gerätschaften zur Herstellung der Pulver sind dem Fachmann geläufig, z. B. Luftstrahlmühlen, Stifmühlen, Fächermühlen. Gegebenenfalls können entsprechende Siebungsschritte einbezogen werden. Eine geeignete Mühle für industrielle Großmengen ist zum

Beispiel eine Gegenstrahlmühle (Multi Nr. 4200), die mit ca. 6 bar Überdruck betrieben wird.

Die filmbildenden Polymere liegen jeweils als Lösung oder wässriges disperses System vor, das eine Filmbildung unter den üblichen Bedingungen pharmazeutischer Überzugsverfahren erlaubt.

Weitere handelsübliche anionische Polymere:

Celluloseglycolat (Duodcell®)

Celluloseacetatphthalat (CAP, Cellulosi acetat, PhEur, Cellulose acetate phthalate, NF, Aquateric®)

Celluloseacetatsuccinat (CAS)

Celluloseacetattrimeliate (CAT)

Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HPMCP, HP 50, HP 55)

Polyvinylacetatphthalat (PVAP)

Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymer (PVAc, Kollidon® VA64)

### Substrate

Die Substrate für pharmazeutische Anwendungen können Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, Granulate, Tabletten, Pellets oder Kapseln sein.

Diese können von regelmäßiger oder unregelmäßiger Form sein.

Die Größe von Granulaten, Pellets oder Kristallen liegt zwischen 0,01 und 2,5 mm, die von Tabletten zwischen 2,5 und 30,0 mm. Kapseln bestehen z. B. aus Gelatine, Stärke oder Cellulosederivaten.

Die Substrate können eine biologisch aktive Substanz (Wirkstoff) bis zu 95 % sowie weitere pharmazeutische Hilfsstoffe bis zu 99,9 Gew.-% enthalten.

Übliche Herstellungsverfahren sind direktes Verpressen, Verpressen von Trocken-, Feucht- oder Sintergranulaten, Extrusion und anschließende Ausrundung, feuchte oder trockene Granulation oder direkte Pelletierung (z.B. auf Tellern) oder durch Binden von Pulvern (Powder layering) auf wirkstofffreie Kugeln (Nonpareilles) oder wirkstoffhaltige Partikeln.

Neben dem Wirkstoff können weitere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten sein, wie z. B. Bindemittel, wie Zellulose und deren Derivate, Polyvinylpyrrolidon (PVP), Feuchthaltemittel, Zerfallsförderer, Gleitmittel, Sprengmittel, (Meth)acrylate, Stärke und deren Derivate, Zucker Solubilisatoren oder andere.

#### Sprühvorrichtung

Als Sprühvorrichtung können solche mit zwei oder mehreren Zweistoffdüsen oder eine oder mehreren Dreistoffdüsen eingesetzt bzw. verwendet werden.

Bei einer Zweistoffdüse oder einer Dreistoffdüse ist jeweils eine der Düsenöffnungen für Druckluft zur Zerstäubung der gleichzeitig versprühten Flüssigkeit belegt. Die weitere bzw. die beiden weiteren Sprühdüsen dienen zum Ausstoß des jeweiligen filmbildenden Überzugsmittels. Zur Ausführung des Verfahrens benötigt man daher entweder zumindest zwei Zweistoffdüsen, wobei je eine das erste filmbildende Überzugsmittel und die Flüssigkeit mit der weiteren Substanz versprüht oder eine Dreistoffdüse, die beide gleichzeitig versprüht.

Die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten lassen sich unabhängig voneinander durch die Einstellung von Parametern wie z. B. der



Pumpenleistungen bzw. den Sprühdruck und/oder die Luftfördermengen beeinflussen. Im Prinzip können die Einstellungen der Sprühvorrichtungen manuell, während des Sprühvorgangs vorgenommen werden. Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, ist es bevorzugt die Fördermengen der versprühten Flüssigkeiten beeinflussenden Parameter mittels festgelegter Programme z. B. auf elektronischem Wege zu steuern bzw. zu regeln.

Beispiele für handelsübliche Sprühvorrichtungen sind z. B. die Sprühpistole Pilot SIL XII, (Zweifach-Zweistoffdüse; Hersteller Fa. Walther, Wuppertal, Deutschland), das Modell „Concentric Dual-Feed Nozzle“ (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. ShinEtsu, Japan) oder Modell 946-S15 (Dreistoffdüse, Hersteller Fa. Düsen Schlick GmbH, D-96253 Untersiemau, Deutschland).

#### Sprühauftrag

Der Sprühauftrag erfolgt mittels einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen, die einzeln oder zusammen über mindestens zwei getrennte Düsen für Flüssigkeiten verfügen und deren Sprühstrahlen überlappen.

Die beiden filmbildenden Überzugsmittel liegen zunächst voneinander getrennt als versprühbare Dispersionen vor und werden gleichzeitig so versprüht, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Versprühen vermischen, auf das Substrat auftreffen und darauf nach dem Abdampfen des enthaltenen Wassers einen gleichmäßigen Filmüberzug ausbilden.

Die Zuführung der Sprühlösungen zu den Düsen erfolgt durch Schläuche mittels Pumpen, die geringe Scherkräfte erzeugen. Bevorzugt sind Schlauchpumpen.

Um eine gute Mischung zu gewährleisten erfolgt das simultane Versprühen bevorzugt bei einem jeweiligen Sprühdruk im Bereich von 0,8 bis 1,5 bar.

Die filmbildenden Überzugsmittel werden bevorzugt in einem Mischungsverhältnis von 9 zu 1 bis 1 zu 9 bezogen auf die Gesamtpolymermasse des Filmüberzugs eingesetzt.

Der Sprühauftrag kann z. B. in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgen.

Der Sprühauftrag kann mittels von Hand geführter Sprühvorrichtungen erfolgen. Bessere und reproduzierbarere Resultate werden jedoch meist mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erzielt, so daß diese bevorzugt sind.

#### Gerätschaften

Besonders bevorzugt zur Ausführung des Verfahrens sind Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgeräte oder Sprühsichter, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere, insbesondere fest installierte, Dreistoffdüsen.

#### Überzogene Arzneiform oder überzogenes Nahrungsergänzungsmittel

Mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens sind insbesondere überzogene Arzneiformen oder Teile von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmittel oder Teile davon, herstellbar bzw. erhältlich. Die versprühten Einzelportionen werden dabei während des Sprühauftrags in Bruchteilen von Sekunden miteinander vermischt und bilden durch das praktisch gleichzeitige einhergehende Abdampfen des Wassers eine Polymermatrix auf der

Oberfläche der Substrate. Die erhaltene molekulare Matrixstruktur dürfte daher von einer Matrixstruktur, die entsteht wenn beide filmbildende Überzugsmitteln bereits vor dem Versprühen in einer Polymerdispersion enthalten ist, verschieden sein. Trotz dieses Unterschieds werden bei der Qualität des Überzugs, z. B. Glanz oder Gleichmäßigkeit, keine Beeinträchtigungen im Vergleich zu konventionellen Verfahren festgestellt, sondern neue, von den Ausgangspolymeren unterschiedliche Eigenschaften erhalten. Überraschend ist, dass pH-unabhängig freisetzen Retardarzneiformen erhalten werden, die partiell sigmoidale Freigabepprofile aufweisen.

Die aufgetragene Polymermenge hängt von Form und Größe des Substrates ab. Grundsätzlich ist ein vollständiger Überzug für eine verlässliche Freigabesteuerung nötig. Diese Polymermengemenge liegt bei Tabletten oberhalb 1 Gew.-% und bei Granulaten, Pulvern oder Pellets oberhalb 5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das unüberzogene Substrat.

Der den Sprühnebel erzeugende Luftdruck liegt zwischen 0,5 und 3 bar, bevorzugt zwischen 1 und 2 bar. Nur in seltenen Fällen einer gegenüber Wasser deutlich erhöhten Viskosität einer oder beider Sprühflüssigkeiten kann es erforderlich sein den Sprühdruck weiter zu erhöhen.

Die Sprühgeschwindigkeit der beiden Einzelkomponenten kann unterschiedlich sein und hängt stark von der Chargengröße, der individuellen Rezeptur und der durch den Luftdurchsatz bestimmten Trockenkapazität des verwendeten Gerätes ab. In der Regel liegt die Summe der Sprühgeschwindigkeiten der beiden Flüssigkeiten bei 1 bis 15 g/kg Kerne x min, bevorzugt bei 5 bis 10 g/kg Kerne x min) .

Die während des Sprühens einzuhaltende Produkttemperatur hängt von der Rezeptur der verwendeten Einzelkomponenten ab und den dadurch bestimmten Eigenschaften des Filmbildners. Als Richtwerte gelten 15 bis 50°C, bevorzugt 20 bis 40°C, besonders bevorzugt 25 bis 35°C.

Gegebenenfalls kann auch eine schnell freisetzende Initialdosis aufgetragen werden. Der Wirkstoff ist dabei eingebettet in ein wasserlösliches Bindemittel.

Die Arzneiform kann einen Wirkstoff aus der Klasse Analgetika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer, Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna), Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren, Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika, Nukleinsäuren, Proteine oder Peptide enthalten.

Gebräuchliche Arzneistoffe sind in Nachschlagewerken, wie z.B. der Roten Liste oder dem Merck Index zu entnehmen.

#### Biologisch aktive Substanzen:

Die im Sinne der Erfindung eingesetzten Arzneistoffe sind dazu bestimmt, am oder im menschlichen oder tierischen Körper Anwendung zu finden, um

1. Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen.

2. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände erkennen lassen.
3. vom menschlichen oder tierischen Körper erzeugte Wirkstoffe oder Körperflüssigkeiten zu ersetzen.
4. Krankheitserreger, Parasiten oder körperfremde Stoffe abzuwehren, zu beseitigen oder unschädlich zu machen oder
5. die Beschaffenheit, den Zustand oder die Funktionen des Körpers oder seelische Zustände zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäße Formulierung eignet sich zur Verabreichung grundsätzlich beliebiger pharmazeutischer Wirkstoffe oder biologisch aktiver Substanzen, die vorzugsweise in retardierter Form verabreicht werden können.

Diese pharmazeutisch aktiven Substanzen können einer oder mehrerer Wirkstoffklassen angehören, wie ACE-Hemmer, Adrenergika, Adrenocortikosteroide, Aknetherapeutika, Aldose-Reduktase-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten, Alpha-Glucosidasehemmer, Alpha 1- Antagonisten, Mittel gegen Alkoholabusus, Aminosäuren, Amöbizide, Anabolika, Analeptika, Anaesthetika-Zusätze, Anaesthetika (nicht inhalativ), Anaesthetika (lokal), Analgetika, Androgene, Anginatherapeutika, Antagonisten, Antiallergika, Antiallergika wie PDE-Hemmer, Antiallergika zur Asthmabehandlung, Weitere Antiallergika (z.B. Leukotrienantagonisten, Antianämika, Antiandrogene, Antianxiolytika, Antiarthritika, Antiarrhythmika, Antiatheriosklerotika, Antibiotika, Anticholinergika, Anticonvulsiva, Antidepressiva, Antidiabetika, Antidiarrhoika, Antidiuretika, Antidots, Antiemetika, Antiepileptika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antihelminthika, Antihistaminika, Antihypotensiva, Antihypertensiva, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantien, Antimykotika, Antiöstrogene, Antiöstrogene (Nicht-Steroide), Antiparkinson-Mittel, Antiphlogistika, Antiproliferative Wirkstoffe, Antiprotozoen Wirkstoffe,

Antirheumatika, Antischistosomizide, Antispasmodika, Antithrombotika, Antitussiva, Appetitzügler, Arteriosklerosemittel, Bakterioostatika, Betablocker, Betarezeptorenblocker, Bronchodilatoren, Carboanhydrase-Hemmer, Chemotherapeutika, Choleretika, Cholinergika, Cholinergische Agonisten, Cholinesterase-Hemmer, Mittel zur Behandlung von Colitis ulcerosa, Diuretika, Ektoparasitizide, Emetika, Enzyme, Enzym-Hemmer, Enzyminhibitoren, Wirkstoffe gegen Erbrechen, Fibrinolytika, Fungistatika, Gichtmittel, Glaukomtherapeutika, Glucocorticoide, Glucocortikosteroide, Hämostatika, Herzglykoside, Histamin H<sub>2</sub>-Antagonisten, Hormone und deren Hemmstoffe, Immuntherapeutika, Kardiotonika, Kokkidioostatika, Laxantien, Lipidsenker, Magen-Darmtherapeutika, Malariatherapeutika, Migränemittel, Mikrobiozide, Morbus Crohn, Metastasenhemmer, Migränemittel, Mineralstoffpräparate, Motilitätssteigernde Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Neuroleptika, Wirkstoffe zur Behandlung der Oestrogene, Osteoporose, Otologika, Parkinsonmittel, Phytopharmaka, Protonenpumpenhemmer, Prostaglandine, Wirkstoffe zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie, Wirkstoffe zur Behandlung des Pruritus, Psoriasis Wirkstoffe, Psychopharmaka, Radikalfänger, Renin-Antagonisten, Schilddrüsentherapeutika, Wirkstoffe zur Behandlung von Seborrhoe, Wirkstoffe gegen Seekrankheit, Spasmodika, alpha- und beta-Sympatomimetika, Thrombozytenaggregationshemmer, Tranquilizer, Ulkustherapeutika, Weitere Ulkustherapeutika, Mittel zur Behandlung der Urolithiasis, Virustatika, Virustatika, Vitamine, Zytokine, Wirkstoffe für die Kombinationstherapie mit Zytostatika, Zytostatika.

Beispiele geeigneter Wirkstoffe sind Acarbose, Acetylsalicylsäure, Aclarubicin, Acyclovir, Cisplatin, Actinomycin, Adenosylmethionin, Adrenalin und Adrenalinderivate, Alemtuzumab, Allopurinol, Almotriptan, Alosetron, Alprostadil, Amantadin, Ambroxol, Amlodipin, Amoxicillin, 5-Aminosalicylsäure, Amitriptylin, Amlodipin, Amoxicillin, Anastrozol, Androgen und

Androgenderivate, Atenolol, Atorvastatin, Azathioprin, Azelainsäure,  
 Barbitursäurederivate, Balsalazid, Beclomethason, Benzodiazepine, Betahistin,  
 Bezafibrat, Bicalutamid, Bimatoprost, Budesonid, Bufexamac, Buprenorphin,  
 Bupropion, Butizin, Calciumantagonisten, Calciumsalze, Candesartan,  
 Capecitabin, Captopril, Carbamazepin, Caspofungin, Cefadroxil, Cefalosporine,  
 Cefditoren, Cefprozil, Celecoxib, Cetirizin, Chenodeoxycholsäure, Ciclosporin,  
 Cimetidin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clindamycin, Clobutinol, Clonidin,  
 Codein, Coffein, Colestyramin, Cromoglicinsäure, Cotrimoxazol, Cumarin und  
 Cumarinderivate, Cystein, Cytarabin, Cyclophosphamid, Cyproteron, Cytarabin,  
 Dapiprazol, Desipramin, Desogestrel, Desonid, Disoproxil, Diazepam und  
 Diazepamderivate, Dihydralazin, Diltiazem, Dimenhydrinat, Dimethylsulfoxid,  
 Dimeticon, Dipyridarnoi, Domperidon und Domperidanderivate, Donepzil,  
 Dopamin, Doxazosin, Doxorubizin, Doxylamin, Diclofenac, Divalproex,  
 Drospirenon, Econazol, Emtricitabin, Enalapril, Ephedrin, Epinephrin, Epoetin  
 und Epoetinderivate, Eprosartan, Esomeprazol, Estrogen und Estrogenderivate,  
 Ethenzamid, Ethinöstradiol, Etofenamat, Etofibrat, Etofyllin, Etonorgestrel,  
 Etoposid, Famciclovir, Famotidin, Felodipin, Fenofibrat, Fentanyl, Fenticonazol,  
 Fexofenadin, Fluconazol, Fludarabin, Flunarizin, Fluorouracil, Fluoxetin,  
 Flurbiprofen, Flupirtin, Flutamid, Fluvastatin, Follitropin, Formoterol, Fosfomicin,  
 Frovatriptan, Furosemid, Fusidinsäure, Galantamin, Gallopamil, Ganciclovir,  
 Gemfibrozil, Gentamicin, Gestagen und Gestagenderivate, Ginkgo,  
 Glibenclamid, Glucagon, Glucitol und Glucitolclerivate, Glucosamin und  
 Glucosaminderivate, Glykosidantibiotika, Harnstoffderivate als orale  
 Antidiabetika, Glutathion, Glycerol und Glycerolderivate,  
 Hypothalamushormone, Goserelin, Gyrasehemmer, Guanethidin,  
 Gyrasehemmer, Halofantrin, Haloperidol, Heparin und Heparinderivate,  
 Herzglykoside, Hyaluronsäure, Hydralazin, Hydrochlorothiazid und  
 Hydrochlorothiazidderivate, Hydroxyomeprazol, Hydroxyzin, Ibuprofen,  
 Idarubicin, Ifosfamid, Imatinib, Imipramin, Indometacin, Indoramin, Insulin,

Interferone, Irinotecan, Isoconazol, Isoprenalin, Itraconazol, Ivabradine, Jod und Jodderivate, Johanniskraut, Kaliumsalze, Ketoconazol, Ketoprofen, Ketotifen, Lacidipin, Lansoprazol, Letrozol, Levodopa, Levomethadon, Liponsäure und Liponsäurederivate, Lisinopril, Lisurid, Lofepamin, Lomustin, Loperamid, Loratadin, Magnesiumsalze, Makrolidantibiotika, Maprotilin, Mebendazol, Mebeverin, Meclozin, Mefenaminsäure, Mefloquin, Meloxicam, Mepindolol, Meprobamat, Meropenem, Mesalazin, Mesuximid, Metamizol, Metformin, Methadon, Methotrexat, Methylnaloxon, Methylnaltrexone, Methylphenidat, Methylprednisolon, Metixen, Metoclopramid, Metoprolol, Metronidazol, Mianserin, Miconazol, Minocyclin, Minoxidil, Misoprostol, Mitomycin, Mizolastin, Modafinil, Moexipril, Morphinane, Morphin und Morphinderivate, Mutterkornalkaloide, Nalbuphin, Naloxon, Naproxen, Narcotin, Natamycin, Neostigmin, neramexan, Nicergolin, Nicethamid, Nifedipin, Nifluminsäure, Nimodipin, Nimorazol, Nimustin, Nesiritid, Nisoldipin, Norfloxacin, Novaminsulfon, Noscaphin, Nystatin, Ofloxacin, Olanzapin, Olsalazin, Omeprazol, Omoconazol, Ondansetron, Orlistat, Oseltamivir, Oxaceprol, Oxacillin, Oxiconazol, Oxymetazolin, Pantoprazol, Paracetamol, Paroxetin, Peginterferon, Penciclovir, orale Penicilline, Pentazocin, Pentifyllin, Pentoxifyllin, Peptidantibiotika, Perindopril, Perphenazin, Pethidin, Pflanzenextrakte, Phenazon, Pheniramin, Phenytoin, Phenothiazine, Phenylbutazon, Phenytoin, Pimozid, Pindolol, Piperazin, Piracetam, Pirenzepin, Piribedil, Piroxicam, Pramipexol, Pravastatin, Prazosin, Procain, Promazin, Propiverin, Propranolol, Propyphenazon, Prostaglandine, Protionamid, Proxyphyllin, Quetiapin, Quinapril, Quinaprilat, Ramipril, Ranitidin, Ranolazine, Reproterol, Reserpin, Ribavirin, Rifampicin, Riluzole, Risedronat, Risperidon, Ritonavir, Ropinirol, Rosiglitazon, Roxatidin, Roxithromycin, Ruscogenin, Rosuvastatin, Rutosid und Rutosidderivate, Sabadilla, Salbutamol, Salicylate, Salmeterol, Schilddrüsenhormone, Scopolamin, Selegilin, Sertaconazol, Sertindol, Sertralion, Sildenafil, Silikate, Simvastatin, Sitosterin, Sotalol,



Spagluminsäure, Sparfloxacin, Spectinomycin, Spiramycin, Spirapril,  
 Spironolacton, Stavudin, Streptomycin, Sucralfat, Sufentanil, Sulbactam,  
 Sulfonamide, Sulfasalazin, Sulpirid, Sultamicillin, Sultiam, Sumatriptan,  
 Suxamethoniumchlorid, Tacrin, Tacrolimus, Tadalafil, Taliolol, Talsaclidin,  
 Tamoxifen, Tazaroten, Tegaserod, Temazepam, Teniposid, Tenofovir,  
 Tenoxicam, Terazosin, Terbinafin, Terbutalin, Terfenadin, Terlipressin,  
 Tertatolol, Testosteron und Testosteronderivate, Tetracycline, Tetryzolin,  
 Theobromin, Theophyllin, Theophyllinderivate, Trypsine, Thiamazol, Thiotepa,  
 Tiagabin, Tiaprid, Propionsaurederivate, Ticlopidin, Tilidin, Timolol, Tinidazol,  
 Tioconazol, Tioguanin, Tioxolon, Tiropramid, Tizanidin, Tolazolin, Tolbutamid,  
 Tolcapon, Tolnaftat, Tolperison, Topiramat, Topotecan, Torasemid, , Tramadol,  
 Tramazolin, Trandolapril, Tranylcypromin, Trapidil, Trazodon, Triamcinolon und  
 Triamcinolonderivate, Triamteren, Trifluoperidol, Trifluridin, Trimetazidine,  
 Trimethoprim, Trimipramin, Tripelennamin, Triprolidin , Trifosfamid,  
 Tromantadin, Trometamol, Tropalpin, Troxerutin, Tulobuterol, Tyramin,  
 Tyrothricin, Urapidil, Ursodeoxycholsäure, Theophyllin Ursodeoxycholsäure,  
 Valaciclovir, Valdecocix, Valganciclovir, Valproinsäure, Vancomycin, Vardenafil,  
 Vecuroniumchlorid, Venlafaxin, Verapamil, Vidarabin, Vigabatrin, Viloxazin,  
 Vinblastin, Vincamin, Vincristin, Vindesin, Vinorelbin, Vinpocetin, Viquidil,  
 Vitamin D und Derivate von Vitamin D, Warfarin, Xantinolnicotinat, Xipamid,  
 Zafirlukast, Zalcitabin, Zanamivir, Zidovudin, Ziprasidon, Zoledronsäure,  
 Zolmitriptan, Zolpidem, Zoplicon, Zotepin und dergleichen.

Die Wirkstoffe können gewünschtenfalls auch in Form ihrer pharmazeutisch  
 annehmbaren Salze oder Derivate verwendet werden, und im Falle chiraler  
 Wirkstoffe können sowohl optisch aktive Isomere als auch Racemate oder  
 Diastereoisomerengemische eingesetzt werden. Gewünschtenfalls können die  
 erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch zwei oder mehrere  
 pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Bevorzugt handelt es sich um eine multipartikuläre Arzneiformen z. B. in Form von Kapseln, Sachets, Trockensäften oder zerfallenden Tabletten.

#### Pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe

Die filmbildenden Überzugsmittel sollen bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht ionischen Emulgators enthalten.

Weichmacher: Als Weichmacher geeignete Stoffe haben in der Regel ein Molekulargewicht zwischen 100 und 20 000 und enthalten eine oder mehrere hydrophile Gruppen im Molekül, z. B. Hydroxyl-, Ester- oder Aminogruppen. Geeignet sind Citrate, Phthalate, Sebacate, Rizinusöl. Beispiele geeigneter Weichmacher sind Citronensäurealkylester, Propylenglykol, Glycerinester, Phthalsäurealkylester, Sebacinsäurealkylester, Sucroseester, Sorbitanester, Diethylsebacat, Dibutylsebacat und Polyethylenglykole 4000 bis 20.000. Bevorzugte Weichmacher sind Tributylcitrat, Triethylcitrat, Acetyltriethylcitrat, Dibutylsebacat und Diethylsebacat. Übliche Einsatzmengen liegen zwischen 1 und 20, bevorzugt 2 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das (Meth)acrylat-Copolymere.

#### Emulgatoren

Sofern Emulgatoren in den Überzugsmitteln enthalten sind, sollen sie toxikologisch unbedenklich sein. Für Pharmazeutika werden im Prinzip nichtionische Emulgatoren bevorzugt.

Geeignete Emulgatorklassen sind ethoxylierte Fettsäureester oder -ether, ethoxylierte Sorbitanether, ethoxylierte Alkylphenole, Glycerin- oder Zuckerester oder Wachsderivate

Geeignete Emulgatoren sind zum Beispiel Polyoxyethylenglycerinmonolaurat, Polyoxyethylenglycerinmonostearat, Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen(25)oxypropylenmonostearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.-octylphenol, Polyoxyethylen-20-cetylether, Polyethylenglykol(1000)monocetylether, ethoxyliertes Rizinusöl, Polyoxyethylensorbitol-Wollwachs-Derivate, Polyoxyethylen(25)propylenglykolstearat, Polyoxyethylensorbitester Polyoxyethylen-25-cetylstearat, Polyoxyethylen-20-sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen-16-tert.oktylphenol und Polyoxyethylen-20-cetylether.

Trockenstellmittel (Antihafmittel): Trockenstellmittel haben folgende Eigenschaften: sie verfügen über große spezifische Oberflächen, sind chemisch inert, sind gut rieselfähig und feinteilig. Aufgrund dieser Eigenschaften lassen sie sich vorteilhaft in Schmelzen homogen verteilen und erniedrigen die Klebrigkeit von Polymeren, die als funktionelle Gruppen stark polare Comonomere enthalten.

Beispiele für Trockenstellmittel sind:

Aluminiumoxid, Magnesiumoxid, Kaolin, Talkum, Kieselsäure (Aerosile), Bariumsulfat, Ruß und Cellulose.

### Trennmittel (Formtrennmittel)

Beispiele für Trennmittel sind:

Ester von Fettsäuren oder Fettsäureamide , aliphatische, langkettige Carbonsäuren, Fettalkohole sowie deren Ester, Montan- oder Paraffinwachs und Metallseifen, insbesondere zu nennen sind Glycerolmonostearat, Stearylalkohol, Glycerolbehensäureester, Cetylalkohol, Palmitinsäure, Kanaubawachs, Bienenwachs etc..

Weitere Hilfsstoffe: Hier sind z. B, Stabilisatoren, Farbstoffe, Antioxidantien, Netzmittel, Pigmente, Glanzmittel etc. zu nennen. Sie dienen vor allem als Verarbeitungshilfsmittel und sollen ein sicheres und reproduzierbares Herstellungsverfahren sowie gute Langzeitlagerstabilität gewährleisten können. Weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe können in Mengen von 0,001 Gew.-% bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf das Copolymere vorliegen.

### Bevorzugte Wirkstoffe sind:

Morphin und dessen Derivate, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Indometacin, Lonazolac, Ibuprofen, Ketoprofen, Propyphenazon, Naproxen, Paracetamol, Flurbiprofen, Dimetinden, Chinidin, Metoprolol, Propranolol, Oxprenolol, Pindolol, Atenolol, Metoprolol, Disopyramid, Verapamil, Diltiazem, Gallopamil, Nifedipin, Nicardipin, Nisoldipin, Nimodipin, Amlodipin, Theophyllin, Salbutamol, Terbutalin, Ambroxol, Aminophyllin, Cholintheophyllinat, Pyridostigmin, Piretanid, Furosemid, Pentoxifyllin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Xantinolnicotinat, Bencyclan, Allopurinol, Norephedrin, Clorphenamin, Isosorbidmononitrat, Isosorbiddinitrat, Glyceroltrinitrat, Molsidomin, Bezafibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil, Cerivastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Xantinol, Metoclopramid, Amitriptylin, Dibenzepin,

Venlafaxin, Thioridazin, Oxazepam, Lithium, Nitrofurantoin, pflanzliche  
Trockenextrakt, Ascorbinsäure und Kalium  
und deren pharmazeutisch verwendete Salze.

## BEISPIELE

### Beispiel 1:

1.1 Herstellung der kationischen Sprühsuspension (erstes filmbildendes Überzugsmittel):

114,0 g EUDRAGIT® E PO (Copolymer aus Methylmethacrylat, Butylmethacrylat, und Dimethylaminoethylmethacrylat in Verhältnis 25 : 25 : 50 mit einer mittleren Teilchengröße von 15 µm), 8,0 g Natriumlaurylsulfat, 17,1 g Dibutylsebacat, 693,2 g Wasser und Magnesiumstearat 34,2 g werden durch einfaches Rühren bei Raumtemperatur in eine Polyerdispersion überführt.

Herstellung der anionischen Sprühdispersion (zweites filmbildendes Überzugsmittel):

114,0 g Talkum werden in 836,0 g Wasser mit einem Homogenisator (Ultra Turrax) dispergiert und in 760,0 g EUDRAGIT® L 30 D-55 (Copolymer aus 50 Gew.-% Ethylacrylat und 50 Gew.-% Methacrylsäure) eingeührt.

Mit Hilfe einer Dreistoffstoffdüse , z.B. Walther Pilot SIL XII, bei der die EUDRAGIT® E PO- Dispersion und die EUDRAGIT® L 30 D55-Dispersion (Suspension) getrennt zugeführt und unmittelbar nach dem Düsenausgang gemischt wird, kann in einem konventionellen Dragierkessel, bei einer Tablettenbetttemperatur von ca. 30- 45°C die oben beschriebene Rezeptur innerhalb von 170 min mit einem Sprühdruk von ca. 1,2 bar auf 3 kg Tabletten (Durchmesser 10 mm) zu einem homogenen Film versprüht werden. Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, und glänzende. Filme, die sich in Wasser nicht auflösen.

Beispiel 2:

Herstellung der kationischen Sprühsuspension (erstes filmbildendes Überzugsmittel):

114,0 g EUDRAGIT® E PO, 1,14 g Natriumlaurylsulfat, 17,1 g Dibutylsebacat, 651,8 g Wasser und Magnesiumstearat 34,2 g werden durch einfaches Rühren bei Raumtemperatur in eine Polymerdispersion überführt.

Herstellung der anionischen Sprühdispersion:

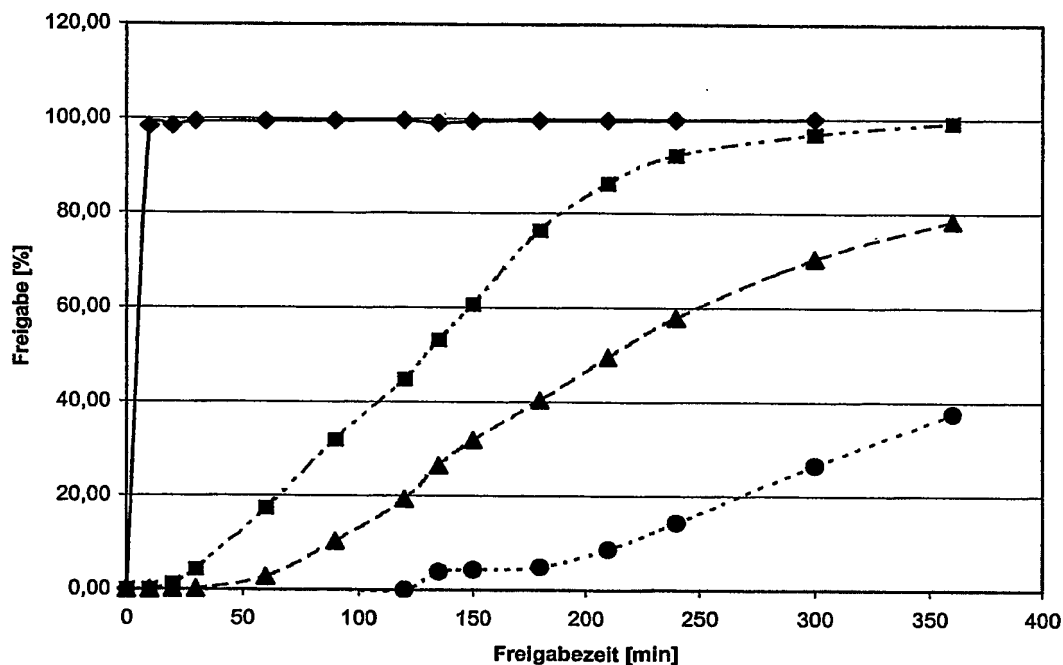
57,0 g Talkum und 17,1 g Triethylcitrat werden in 486,4 g Wasser mit einem Homogenisator (Ultra Turrax) dispergiert und in 380,0 g EUDRAGIT® L 30 D-55 eingerührt.

Mit Hilfe einer Dreistoffdüse , z.B. Walther Pilot SIL XII, bei der die EUDRAGIT® E PO- Dispersion und die EUDRAGIT® L 30 D55-Suspension getrennt zugeführt und unmittelbar nach dem Düsenausgang gemischt wird, kann in einem konventionellen Dragierkessel, bei einer Tablettenbetttemperatur von ca. 33- 41°C die oben beschriebene Rezeptur innerhalb von 117 min mit einem Sprühdruck von ca. 1,2 bar auf 3 kg Tabletten (Durchmesser 10 mm) zu einem homogenen Film versprüht werden. Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, und glänzende Filme, die sich in Wasser nicht auflösen

Beispiel 3 (Freigabeuntersuchungen von Tabletten aus Beispiel 1):

In einer Paddle- Apparatur mit 700 ml 0,1 N Salzsäure, 37°C und 100 U/min wird eine ca. 300 mg überzogene Chinidinsulfat- Tablette mit 5 % Wirkstoffgehalt gegeben und über 2 Stunden in diesem Medium die Wirkstofffreigabe nach 10, 20, 30, 60, 90 und 120 min über eine photometrische Absorption bei der Wellenlänge 250,0 nm getestet. Nach 120 min in 0,1N HCl

wird mit 200 ml 0,2 N  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  auf pH 6,8 eingestellt. Nun erfolgt die Freigabeuntersuchung ebenfalls über die photometrisch Bestimmung, bei der Wellenlänge 234 nm nach 135, 150, 180, 210, 240, 300 und 360 min. Anschließend wird homogenisiert und die gesamten Wirkstoffkonzentration auf diesen Wert als 100% -Wert normiert.



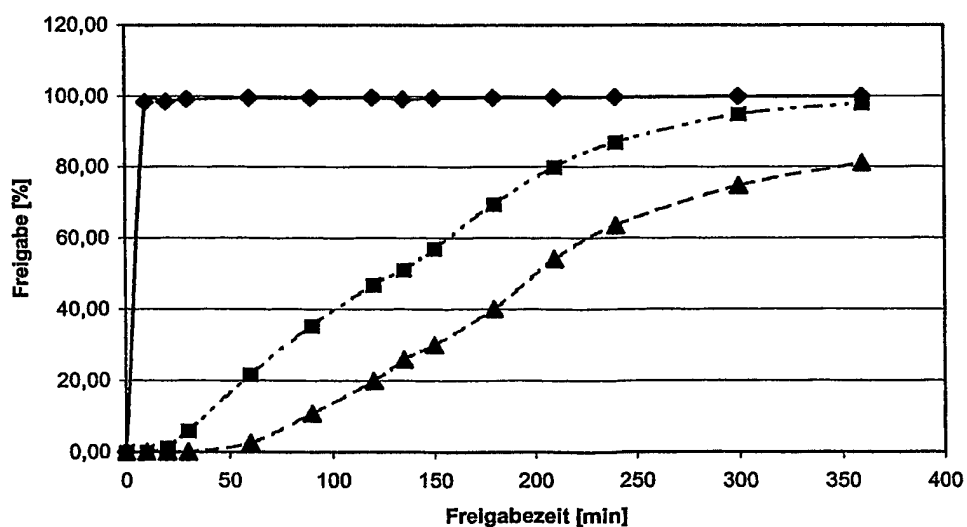
**Diagramm 1 :** Freigabe von Chinidinsulfat-tabletten,  
 2 Stunden in 0,1 N HCl und 4 Stunden in pH 6,8  
 Kurve mit Rauten: unüberzogenen Tabletten,  
 Kurve mit Quadraten: 2,6 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT® L 30 D-55 und 1,3 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO  
 Kurve mit Dreiecken: 5,3 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT L 30 D-55 und 2,6 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO



Kurve mit Kreisen: 8,0 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT® L  
30 D-55 und 4,0 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO

#### Beispiel 4 (Freigabeuntersuchungen von Tabletten aus Beispiel 2:

In einer Paddle- Apparatur mit 700 ml 0,1 N Salzsäure, 37°C und 100 U/min wird eine ca. 300 mg überzogene Chinidinsulfat- Tablette mit 5 % Wirkstoffgehalt gegeben und über 2 Stunden in diesem Medium die Wirkstofffreigabe nach 10, 20, 30, 60, 90 und 120 min über eine photometrische Absorption bei der Wellenlänge 250,0 nm getestet. Nach 120 min in 0,1N HCl wird mit 200 ml 0,2 N Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 6,8 eingestellt. Nun erfolgt die Freigabeuntersuchung ebenfalls über die photometrisch Bestimmung, bei der Wellenlänge 234,0 nm nach 135, 150, 180, 210, 240, 300 und 360 min. Anschließend wird homogenisiert und die gesamten Wirkstoffkonzentration auf diesen Wert als 100% -Wert normiert.



**Diagramm 2 : Freigabe von Chinidinsulfatabletten ,**

2 Stunden in 0,1 N HCl und 4 Stunden in pH 6,8

Kurve mit Rauten: unüberzogenen Tabletten,

Quadrat: 2,0 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT® L30 D-55  
und 2,0 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO

Dreiecke: 4,0 mg / cm<sup>2</sup> Polymer aus EUDRAGIT® L 30 D-55  
und 4,0 mg Polymer aus EUDRAGIT® E PO

**Beispiel 5:**

Aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO , 1,14g Natriumlaurylsulfat und 651,8 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (kationische Polymerdispersion).

Aus 17,1g Triethylcitrat, 57,0 g Talkum und 486,4 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt, in 380,0 g EUDRAGIT® L 30 D 55 eingetragen und durch einfaches Rühren vermischt (anionische Polymerdispersion).

Beide Flüssigkeiten werden über getrennte Schlauchpumpen den Düsenköpfen einer Mehrstoffdüse (, z.B. Walther Pilot SIL XII, zugeführt und zerstäubt, so dass sich die Nebel der Dispersionen unmittelbar nach dem Düsenausgang vermischen. Der Überzugsprozess wird auf 3 kg Placebotabletten (Durchmesser 10 mm) in einem konventionellen Dragierkessel (35 cm Durchmesser) unter Zuführung von Warmluft durchgeführt. Die Tablettenbetttemperatur wird bei ca. 33 - 41°C gehalten. Der Sprühdruck beider Köpfe wurde auf ca. 1,2 bar eingestellt. Der Sprühprozess dauerte ca. 117 min. Nach einem Nachtrocknen von 15 Minuten erhält man glatte, glänzend pigmentierte Filme, die sich in Wasser nicht auflösen.

Beispiel 6 (Vergleichsbeispiel):

Aus 114,0 g EUDRAGIT® E PO , 1,14g Natriumlaurylsulfat und 651,8 g Wasser wird durch Rühren bei Raumtemperatur eine filmbildende Dispersion hergestellt. (kationische Polymerdispersion).

Aus 17,1g Triethylcitrat, 57,0 g Talkum und 486,4 g Wasser wird bei Raumtemperatur mittels Homogenisator (Ultra Turrax) eine feinteilige Suspension hergestellt, in 380,0 g EUDRAGIT® L 30 D 55 eingetragen und durch einfaches Rühren vermischt (anionische Polymerdispersion).

Beide Suspensionen werden aus getrennte Gefäßen über Schlauchpumpen einer modifizierten Zweistoffsprühpistole NBA 1 (Firma Walther Trowal) so zugeführt, das die Vermischung der beiden Suspensionen innerhalb der Sprühpistole, also kurz vor der Sprühdüse erfolgt. Wegen Koagulatbildung in der Sprühpistole kann der Sprühauftrag nicht erfolgen.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon,

durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten können

wobei das erste filmbildende Überzugsmittel ein (Meth)acrylat-Copolymer aus 30 bis 80 Gew.-% radikalisch polymerisierten C<sub>1</sub>- bis C<sub>4</sub>-Alkylestern der Acryl- oder der Methacrylsäure und 70 bis 20 Gew.-% (Meth)acrylat-Monomeren mit einer tertiären Aminogruppe im Alkylrest ist,

und das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist,

mit der Maßgabe, daß die filmbildenden Überzugsmittel bezogen auf die Trockenmasse der Mischung keinen oder nicht mehr als 20 Gew.-% eines Weichmachers und keinen oder nicht mehr als 5 Gew.-% eines nicht ionischen Emulgators enthalten,

dadurch gekennzeichnet, daß

die filmbildenden Überzugsmittel zunächst voneinander getrennt als flüssige, versprühbare Lösungen oder Dispersionen vorliegen und

durch Sprühauftrag mittels einer oder mehrerer Sprühhvorrichtungen, die einzeln oder zusammen Flüssigkeiten separiert vernebeln und deren Sprühstrahlen überlappen,

gleichzeitig so versprüht werden, daß sich die unverträglichen Einzelportionen beim Sprühvorgang vermischen, das Gemisch auf das Substrat auftrifft und darauf nach dem Abdampfen des Wassers einen Filmüberzug ausbildet, wodurch die Arzneiform das Nahrungsergänzungsmittel oder deren Teile erhalten werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substrate Wirkstoffkristalle, wirkstoffhaltige Kerne, mit einem wirkstoffhaltigen Bindemittel überzogene Kerne, Tabletten, Granulate, Pellets oder Kapseln sind.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das erste filmbildende Überzugsmittel ein Copolymer aus 25 Gew.-% Methylmethacrylat , 25 Gew.-% Butylmethacrylat und 50 Gew.-% Dimethylaminoethylmethacrylat ist.
4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das zweite filmbildende Überzugsmittel ein Polymer mit anionischen Gruppen ist, das ein Cellulosederivat, ein Polyvinylacetatderivat oder ein (Meth)acrylat-Copolymer ist.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die filmbildenden Überzugsmittel in einem Mischungsverhältnis von 9 zu 1 bis 1 zu 9 bezogen auf den Gesamtpolymeranteil des Filmüberzugs vorliegen.
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Sprühvorrichtung zwei oder mehrere Zweistoffdüsen oder einer oder mehrere Dreistoffdüsen eingesetzt werden.
7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag in einem Trommel-Coater, einem Dragierkessel, einem Wirbelschichtgerät oder einem Sprühsichter erfolgt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Sprühauftrag mittels fest installierter Sprühvorrichtungen erfolgt.
9. Arzneiform, Teile von Arzneiformen, Nahrungsergänzungsmittel oder Teilen davon, herstellbar nach einem Verfahren nach oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.

10. Arzneiform oder Teile von Arzneiformen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß ein Wirkstoff aus der Klasse Analgetika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Chemotherapeutika, Antidiabetika, Antidote, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antikoagulantia, Antimykotika, Antiphlogistika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten und ACE-Hemmer, Broncholytika/Antiasthmatica, Cholinergika, Corticoide (Interna), Diuretika, Enzyminhibitoren, Enzympräparate und Transportproteine, Expectorantien, Geriatrika, Gichtmittel, Grippemittel, Hormone und deren Hemmstoffe, Hypnotika/Sedativa, Kardiaka, Lipidsenker, Nebenschilddrüsenhormone/Calciumstoffwechselregulatoren, Psychopharmaka, Sexualhormone und ihre Hemmstoffe, Spasmolytika, Sympatholytika, Sympathomimetika, Vitamine, Wundbehandlungsmittel, Zytostatika, Nukleinsäuren, Proteine oder Peptide enthalten ist.
11. Arzneiform oder Teile von Arzneiformen nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um multipartikuläre Arzneiformen handelt.
12. Trommelcoater, Dragierkessel, Wirbelschichtgerät oder Sprühsichter, geeignet zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend als Sprühvorrichtung eine oder mehrere Dreistoffdüsen
13. Verwendung einer oder mehrerer Sprühvorrichtungen zur Ausführung eines Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8.

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Arzneiformen oder Teilen von Arzneiformen oder Nahrungsergänzungsmitteln oder Teilen davon, durch Überziehen von Substraten mit einem Gemisch aus zwei filmbildenden Überzugsmitteln, die weitere pharmazeutisch übliche Zusatzstoffe, insbesondere Weichmacher und/oder einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten können.